4. Gefäß- und Organschäden durch mRNA-Impfstoffe: histopathologische Belege

Dr. med. Michael Palmer

Dieser Text entspricht Kapitel 4 im Sammelband "Long/Post COVID und mRNA-Impfnebenwirkungen", herausgegeben von Dirk Volker Seeling.

Pathologen untersuchen Organe und Gewebe von lebenden und toten Patienten, um die Ursachen von Krankheiten zu ermitteln. Während die makroskopische Untersuchung erkrankter Organe bei der Autopsie wichtig ist und in der Regel ausreicht, um Todesursachen wie eine Lungenembolie oder einen Herzinfarkt zu diagnostizieren, können durch die Histopathologie, d.0h.die mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben, wesentlich mehr Details aufgedeckt werden. Die mikroskopische Untersuchung kann zusätzlich mit biochemischen und immunologischen Techniken kombiniert werden, um das Auftreten und die Verteilung bestimmter diagnostisch wichtiger Moleküle festzustellen, welche zusätzliche diagnostische Hinweise geben können. Gewebeproben von lebenden Patienten, d.h. Biopsien, werden ebenfalls unter dem Mikroskop untersucht.

Histopathologische Studien an Patienten, die an den Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen litten oder daran starben, sind nur mit einiger Verzögerung in der medizinischen Literatur erschienen. Dennoch gibt es inzwischen eine ganze Anzahl von Studien, welche die Mechanismen der Krankheits-Verursachung beleuchten. Wie wir sehen werden, ist der Angriff des Immunsystems auf körpereigene Zellen und Gewebe das wichtigste wiederkehrende Thema.

4.1. Die wichtigsten Techniken der Histopathologie

Um eine Gewebeprobe unter dem Mikroskop untersuchen zu können, muss sie zunächst in sehr dünne, gleichmässige Scheiben geschnitten werden. In Vorbereitung hierfür wird die Gewebeprobe in der Regel zunächst mit einem Fixiermittel, häufig Formaldehyd, behandelt und dann in Paraffin eingebettet. Das Fixiermittel bewahrt die Probe vor der Zersetzung, und das Paraffin gibt ihr die feste Konsistenz, die zum Schneiden nötig ist.

4.1.1. Chemische Färbung

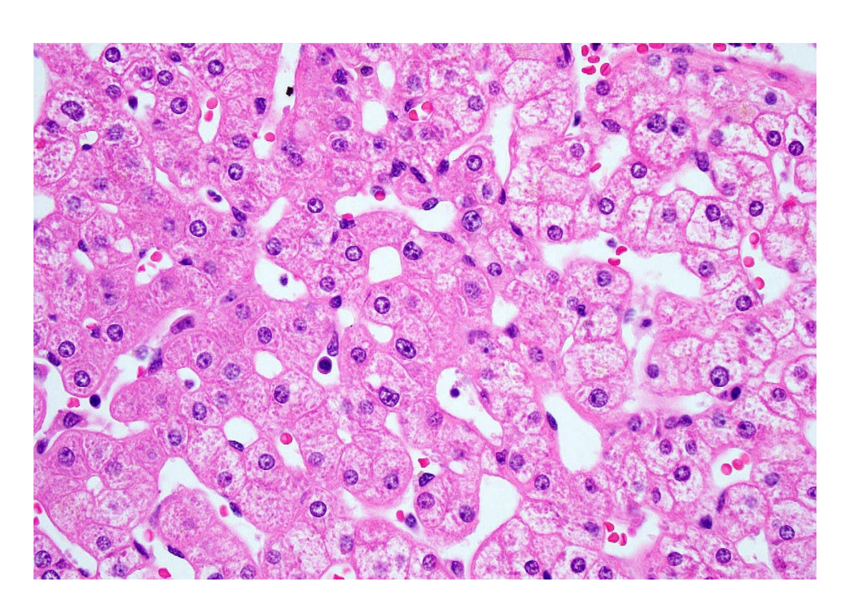


Figure 4.1: Normales Lebergewebe (HE-Färbung). Die Zellkerne sind violett, während der Rest der Zelle (das Zytoplasma) rosa ist. Auf diesem Bild kann man die Umrisse der meisten Zellen erkennen. Das ist nicht immer möglich, aber man kann immer die Zellkerne sehen. Die verstreuten kleinen hellroten Punkte sind rote Blutkörperchen. Sie befinden sich in leeren Räumen, den Sinusoiden der Leber. Im Leben sind die Sinusoide vollständig mit Blut gefüllt; in dieser Probe ist jedoch das meiste Blut herausgespült worden. Bildquelle: [105].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der visuelle Kontrast. Die meisten Zellen und subzellulären Strukturen sind farblos, und wenn man sie im Naturzustand unter das Mikroskop legt, dann sind nicht allzu viele Details zu erkennen. Um den Kontrast zu erhöhen, werden die Gewebeproben in der Regel mit einer Mischung chemischer Farbstoffe angefärbt. Aufgrund ihrer unterschiedlichen molekularen Eigenschaften binden sich diese Farbstoffe an verschiedene intra- und extrazelluläre Strukturen.

Bei der sehr weit verbreiteten HE-Färbemethode werden die beiden Farbstoffe Hämatoxylin und Eosin verwendet. Hämatoxylin ist bläulich und bindet sich bevorzugt an Nukleinsäuren und andere negativ geladene Moleküle, während Eosin rot ist und sich bevorzugt an Proteine bindet. Dies führt dazu, dass Zellkerne, die reichlich DNA enthalten, blau oder violett erscheinen, während die meisten anderen Strukturen überwiegend rötlich gefärbt sind (Abbildung 4.1). Ablagerungen von Fett oder Cholesterin erscheinen als ungefärbte, leere Areale, da beide bei Anwendung dieser Färbemethode aus dem Gewebe ausgewaschen werden.

Während die HE-Methode für die Routine-Histopathologie sehr nützlich ist, gibt es eine Reihe interessanter chemischer Spezialfärbungen, die bestimmte physiologische oder pathologische Zell- und Gewebestrukturen besser hervorheben.

4.1.2. Immunhistochemie

Eine wichtige Technik, welche die Aussagekraft der Histopathologie erheblich erweitert und für die wir mehrere Beispiele sehen werden, ist die Immunhistochemie. Sie nutzt die Spezifität von Antikörpern zur selektiven Anfärbung von Zellen, die ein bestimmtes Molekül von Interesse enthalten. Beispielsweise sehen alle Lymphozyten in der HE-Färbung gleich aus, aber die einzelnen Untergruppen tragen unterschiedliche Proteinmoleküle auf der Zelloberfläche. So kommt zum Beispiel das CD3-Antigen nur auf T-Lymphozyten vor, nicht aber auf B-Lymphozyten. Mit Antikörpern gegen CD3 kann man also selektiv die T-Lymphozyten darstellen. CD4 kann zur selektiven Anfärbung von T-Helfer-Zellen dienen, und T-Lymphozyten lassen sich mithilfe von CD8 nachweisen. Und wie wir noch sehen werden, kann auch die Bildung von viralen Antigenen wie dem Spike-Protein von SARS-CoV-2 in verschiedenen Zelltypen nachgewiesen werden.

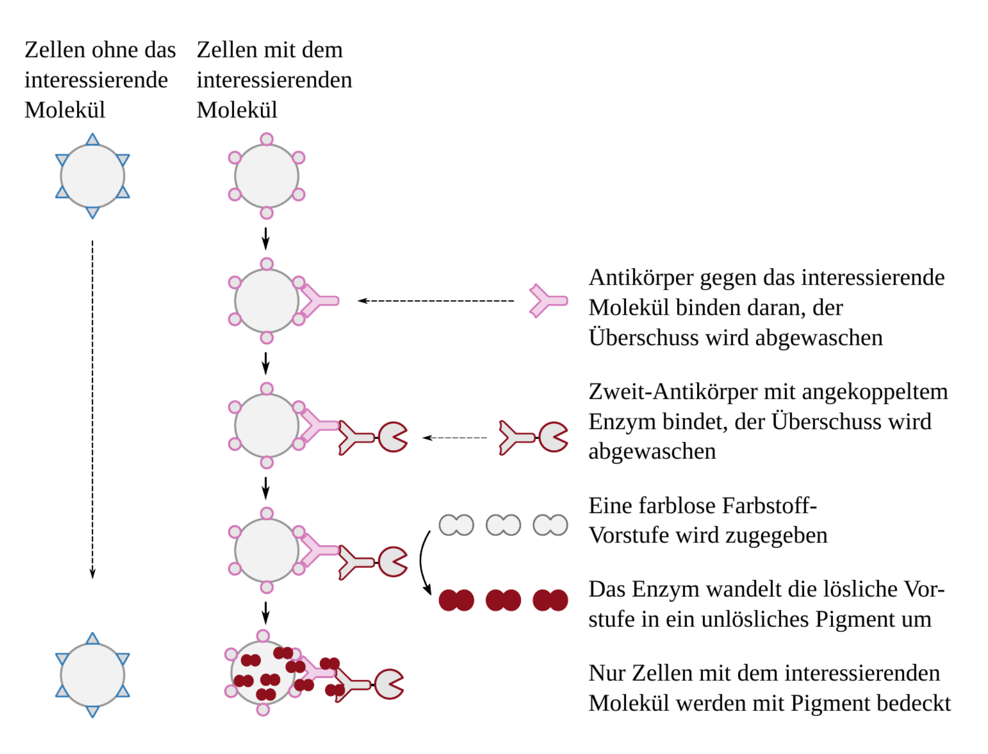


Figure 4.2: Schematische Darstellung der Immunhistochemie, einer Methode zum selektiven Nachweis diagnostisch wichtiger Proteinmoleküle in Gewebeproben mithilfe spezifischer Antikörper. Weitere Einzelheiten im Text.

Die wesentlichen Arbeitsschritte dieser Methode sind in Abbildung 4.2 dargestellt. Dem Gewebeschnitt wird zunächst ein Antikörper zugesetzt, der das gewünschte Molekül spezifisch

erkennt. Man gibt dem Antikörper eine bestimmte Zeit zum Binden und wäscht dann den ungebundenen Überschuss ab. Ein zweiter Antikörper wird zugegeben, der den ersten erkennt und bindet. Nach einer Weile wird wiederum der ungebundene Rest abgewaschen. Dieser zweite Antikörper ist chemisch an ein Enzym gekoppelt, d.0h.an ein katalytisches Protein. Das Enzym kann ein farbloses, lösliches Vorläufermolekül (häufig Diaminobenzidin) in einen unlöslichen Farbstoff umwandeln, der sofort an Ort und Stelle abgelagert wird.17 Diese Enzymreaktion dient zur Signalverstärkung – ein einzelnes Enzymmolekül kann sehr rasch sehr viele Farbstoffmoleküle produzieren, so dass selbst eine kleine Anzahl von Zielmolekülen deutlich und klar nachgewiesen werden kann.

4.2. Zu den Quellen für dieses Kapitel

Im Folgenden werden wir uns größtenteils auf Fallberichte und Übersichten aus der medizinischen Fachliteratur stützen, die von Fachleuten begutachtet wurden. Darüber hinaus werden wir wiederholt auf eine Serie von Autopsie-Untersuchungen verweisen, die von Arne Burkhardt und Walter Lang, zwei emeritierten Professoren für Pathologie, mit Unterstützung mehrerer Fachkollegen durchgeführt wurden. Diese Ergebnisse wurden zwar noch nicht in Fachzeitschriften veröffentlicht, aber sie wurden anderen Pathologen und Medizinern vorgelegt und von ihnen überprüft, und sie standen dem Autor dieses Kapitels zur Verfügung.

Während die meisten von Burkhardts und Langs Ergebnissen qualitativ durch die in Fachartikeln beschriebenen Ergebnisse bestätigt werden, bietet ihre Arbeit darüberhinaus auch eine wertvolle quantitative Perspektive. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Kapitels hatten die beiden Pathologen die Autopsie-Materialien von 43 Patienten ausgewertet, die nach einer oder mehreren COVID-19-Impfstoffinjektionen gestorben waren. In all diesen Fällen hatte die Diagnose auf dem Totenschein keinen Bezug zu diesen Impfstoffen, aber die Hinterbliebenen hatten auf eigene Initiative eine zweite Meinung eingeholt. Nach gründlichen Untersuchungen kamen Burkhardt und Lang zu dem Schluss, dass eine Verursachung durch den Impfstoff in 22 dieser 43 Fälle als sicher oder wahrscheinlich gelten musste. In 7 weiteren Fällen erachteten sie eine Verursachung als möglich. Nur in 3 Fällen schlossen sie eine Verursachung aus, während in den übrigen 11 Fällen eine abschließende Feststellung nicht oder noch nicht getroffen werden konnte.

Von allen 43 verstorbenen Patienten war bekannt, dass 29 eine oder mehrere Injektionen von mRNA-Impfstoffen erhalten hatten, aber keine Adenovirus-basierten Impfstoffe. Innerhalb dieser Untergruppe erachteten Burkhardt und Lang die Verursachung des Todes durch die Impfung in 14 Fällen als sicher oder wahrscheinlich. Solche Zahlen sollten all jenen zu denken geben, die bisher die von offizieller Seite verbreitete Meinung akzeptiert haben, dass schwere unerwünschte Ereignisse „extrem selten“ seien.

4.3. Durch mRNA-Impfung verursachte Vaskulitis

In Abschnitt 3.1 hatten wir gesehen, dass die Blutgefäße von Schäden durch mRNA-Impfstoffe besonders betroffen sein werden, da diese zunächst über die Blutbahn verteilt werden. Die Zellen des Gefäßendothels – der innersten Schicht der Gefäßwand – nehmen die Lipid-Nanopartikel des Impfstoffs auf und beginnen, das Spike-Protein zu bilden. Der darauf folgende Immunangriff auf diese Zellen führt zu einer Vaskulitis, d.0h.einer Entzündung der Blutgefäße. In diesem Abschnitt werden wir die Belege dafür betrachten.

4.3.1. Die Endothelzellen der Gefäße bilden Spike-Protein

Abbildung 4.3 zeigt die Bildung des Spike-Proteins im Endothel von zwei kleinen Blutgefäßen, die sich in der Wand eines größeren Gefäßes (einer Koronararterie) befinden. Das braune Pigment in Feld A der Abbildung stellt das Spike-Protein dar. In Feld B wurde mittels Immunhistochemie versucht, das Nukleokapsid des SARS-CoV-2-Virus nachzuweisen. Das Fehlen von braunem Pigment zeigt an, dass kein Nukleokapsid gebildet wird.

Bei einer Infektion mit dem Virus sollten die infizierten Zellen *alle* Proteine bilden, für die das Virus kodiert, einschließlich des Spike-Proteins und auch des Nukleokapsids (s. Abschnitt 2.1.3). Die gentechnischen COVID-19-Impfstoffe hingegen kodieren ausschließlich für das Spike-Protein. Der Nachweis des Spike-Proteins allein bestätigt daher, dass seine Bildung durch die Impfung und nicht durch eine vielleicht übersehene Infektion mit dem Virus verursacht wurde.

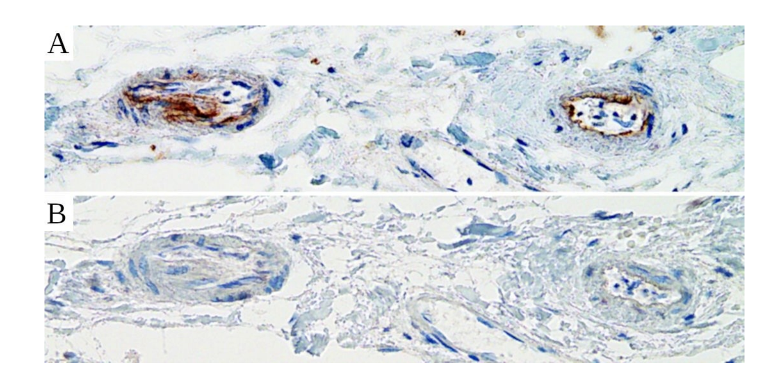


Figure 4.3: Nachweis von Spike-Protein in kleinen Blutgefßen durch Immunhistochemie. Querschnitt durch zwei kleine Blutgefäße, die sich in der Wand eines größeren Gefäßes (einer Koronararterie) befinden. Immunhistochemie für SARS-CoV-2-Spike-Protein (A) und Nukleokapsid (B). Nur das Spike-Protein kann nachgewiesen werden, was darauf hindeutet, dass seine Bildung durch den Impfstoff und nicht durch eine Infektion mit dem Virus verursacht wurde. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Michael Mörz.

4.3.2. Vaskulitis, Blutgerinnsel und Dissektion: Autopsiebefunde

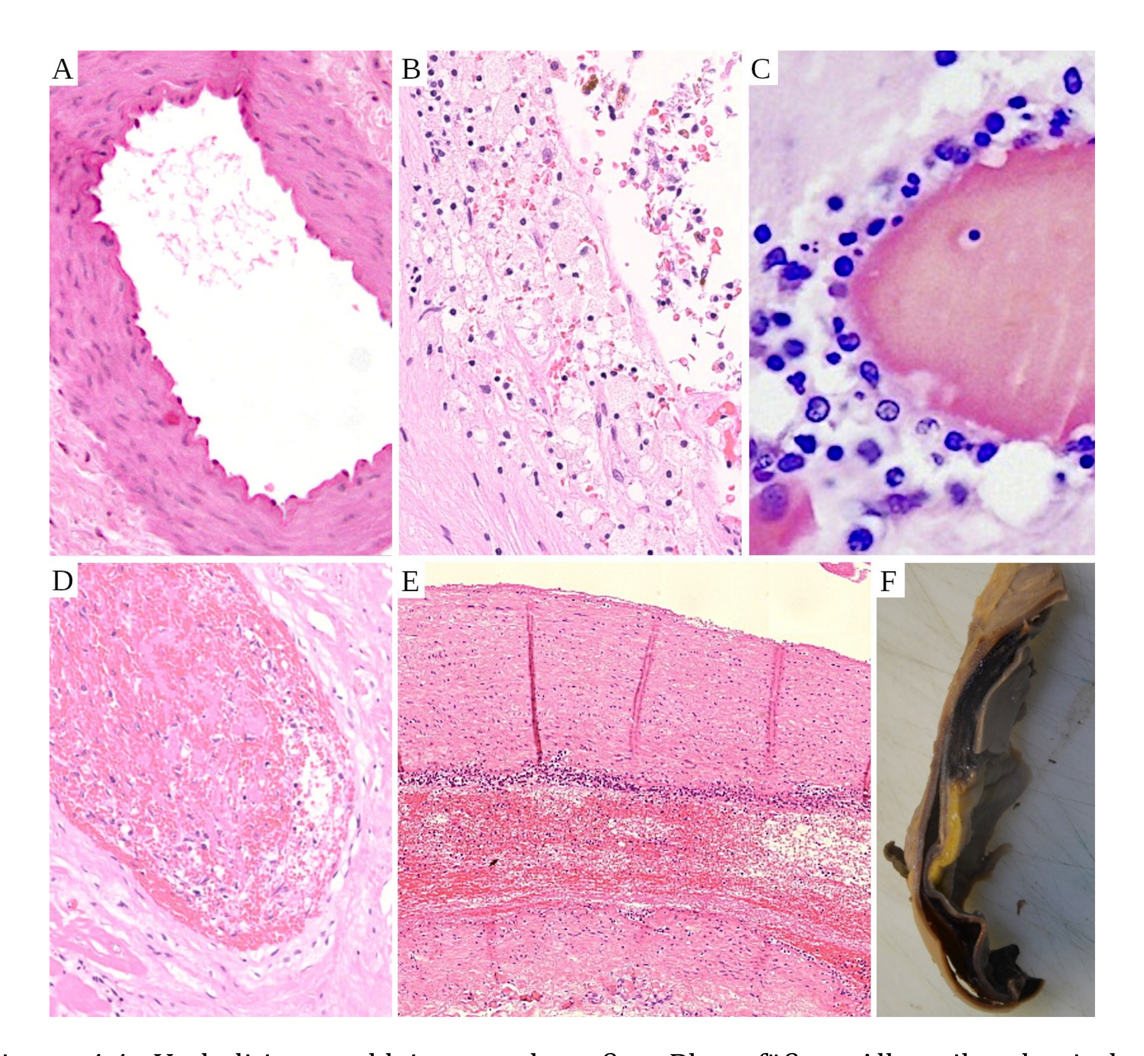


Figure 4.4: Vaskulitis von kleinen und großen Blutgefäßen. Alle mikroskopischen Schnitte wurden HE-gefärbt. **A:** Querschnitt durch eine normale Arterie mit einer kompakten und regelmäßigen Muskelschicht. Die innere Oberfläche ist ungebrochen und klar definiert; ihre wellige Form ist ein postmortales Artefakt. **B:** Wand einer Arterie mit Vaskulitis. Das Gewebe ist aufgelockert und „mottenzerfressen"; es ist von Lymphozyten (dunkle runde Punkte) und Makrophagen durchsetzt. **C:** Vaskulitis eines kleineren Gefäßes (bei stärkerer Vergrößerung). Die Gefäßwand ist von Lymphozyten und von Granulozyten infiltriert. **D:** Die Vaskulitis eines größeren Gefäßes hat ein Blutgerinnsel verursacht, welches das Lumen ausfüllt. **E:** Aortendissektion (niedrige Vergrößerung). Die Gefäßwand ist in zwei muskuläre Schichten gespalten, zwischen denen sich Blut angesammelt hat. Infiltrierende Lymphozyten in der Nähe des Risses erscheinen als Wolken aus winzigen blauen Flecken. **F:** Dieselbe Aorta wie in E. Der Riss in der Wand ist auch makroskopisch sichtbar. Das dunkle Material, das den Riss

ausfüllt, ist geronnenes Blut. Siehe Text für weitere Erläuterungen. Bildnachweis: Feld A stammt von [105], B und D von Dr. Ute Krüger, C von Dr. Michael Mörz, E und F von Prof. Burkhardt.

Die Abbildung 4.4 zeigt HE-gefärbte Gewebeschnitte von kleinen und großen Blutgefäßen von Personen, die nach der COVID-19-Impfung gestorben waren. Feld A zeigt zum Vergleich einen Querschnitt durch eine normale Arterie. Wir sehen eine kräftige, kompakte Muskelschicht (die sogenannte Media), die intensiver rot gefärbt ist als das umgebende Bindegewebe. Im nebenstehenden Feld B sehen wir einen Schnitt durch die Wand einer etwas größeren Arterie, die von Vaskulitis betroffen ist. Ein Teil des Muskelgewebes, unten links im Bild, ist noch intakt, aber der größere Teil des Gewebes ist von Lymphozyten und anderen Entzündungszellen infiltriert worden und ist in Auflösung begriffen. Feld C zeigt ein kleines Blutgefäß, das auf ähnliche Weise betroffen ist; die höhere Vergrößerung zeigt eine Infiltration durch Lymphozyten sowie Granulozyten und Histiozyten.

Feld D zeigt ein weiteres großes Gefäß mit Vaskulitis; die Zerstörung der Wand ist weniger weit fortgeschritten als in Feld B, aber sie hat hier zur Bildung eines großen Blutgerinnsels geführt, welches das Lumen vollständig verschließt.

Feld E zeigt einen Wandschnitt aus der Aorta eines Impfopfers. Das Bild wurde mit geringer Vergrößerung aufgenommen, und dementsprechend erscheinen die infiltrierenden Lymphozyten hier als Wolken winziger blauer Flecken. Wir sehen einen Riss, der quer durch das entzündete Gewebe verläuft. Dieser Riss ist auch makroskopisch in Feld F der Abbildung zu sehen, welches dasselbe Gefäß zeigt wie Feld E. Das dunkel gefärbte Material im Riss ist geronnenes Blut. Dieses Krankheitsbild wird als Aortendissektion bezeichnet.

4.3.3. Aortendissektion und Ruptur

Obwohl eine Dissektion auch in anderen Arterien auftreten kann, ist häufig die Aorta betroffen, das größte Blutgefäß des Körpers. Die Aorta empfängt das unter hohem Druck stehende Blut, das von der linken Herzkammer, der kräftigsten der vier Herzhöhlen, ausgeworfen wird. Sie ist daher einer hohen mechanischen Belastung ausgesetzt. Wenn die Wand der Aorta durch eine Entzündung geschwächt ist, dann kann sie unter dieser Belastung versagen. Das Versagen beginnt mit einem Riss der inneren Schicht des Gefäßes (der Intima). Das unter Druck stehende Blut dringt in diesen Riss ein und breitet sich von dort in die darunter liegende Muskelschicht aus, die sogenannte Media. Durch sein Vordringen spaltet das Blut die Gefäßwand in zwei getrennte Schichten. Diese Trennungszone kann sich über die gesamte Länge der Aorta und sogar darüber hinaus bis in ihre Verzweigungen erstrecken. Wenn die äußere Schicht des geschädigten Gefäßes standhält, dann kann eine sofortige chirurgische Behandlung den Patienten retten, aber wenn sie platzt, dann ist die daraus resultierende innere Blutung sofort tödlich.

Fälle von Aortendissektion wurden bereits früher in Verbindung mit anderen Formen von Vaskulitis berichtet [106,107], und in jüngerer Zeit auch im Zusammenhang mit einer COVID-19-Infektion [108,109]. Aortendissektion und -ruptur sind normalerweise selten, aber Burkhardt und Lang fanden drei solcher Fälle bei insgesamt 29 Patienten, die nach der Verabreichung eines mRNA-Impfstoffs gestorben waren. Diese drei Todesfälle traten zwischen 7 und 25 Tagen nach der letzten Injektion auf. In einem dieser Fälle wurde auch eine immunhistochemische Untersuchung durchgeführt, bei der Spike-Protein in dem von der Dissektion betroffenen Segment der Aortenwand nachgewiesen wurde. Eine japanische Gruppe von Pathologen hat ebenfalls über einen solchen Fall berichtet [110].

Die Dissektion und Ruptur kleinerer Arterien, manchmal begünstigt durch vorbestehende Gefäßfehlbildungen, wurde bei mehreren Patienten berichtet, die einen COVID-19-mRNA-Impfstoff erhalten hatte [111–115]. Auch Burkhardt und Lang fanden in ihrer Autopsie-Serie mehrere solcher Fälle.

4.3.4. Blutgerinnsel

Wir haben schon festgestellt, dass die durch mRNA-Impfstoffe ausgelöste Vaskulitis alle Arten von Blutgefäßen, große und kleine, betrifft. Dasselbe gilt auch für die dadurch ausgelösten Blutgerinnsel. Abbildung 4.4D zeigt ein Blutgerinnsel in einem größeren Gefäß. Mehrere Gerinnsel in kleineren Gefäßen sind in Abbildung 4.5 zu sehen, die einem Fallbericht von Roncati et al. entnommen ist [116] und Gewebeschnitte der Lunge zeigt. Das rechte Feld der Abbildung zeigt zudem auch eine große Ansammlung von Lymphozyten im Lungengewebe selbst. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Burkhardt und Lang gemacht.

Aye et al. [117] untersuchten 35 Fälle von Herzinfarkt nach der COVID-19-Impfung; davon hatten 31 einen mRNA-Impfstoff erhalten. Die meisten dieser Fälle waren innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion aufgetreten. Das Gleiche gilt für zwei Fälle, die von Sung et al. [118] untersucht wurden. Beide Patienten hatten den Moderna-Impfstoff erhalten. Kawamura et al. [119] berichten über einen weiteren Fall im Zusammenhang mit dem Pfizer-Impfstoff. Eine frühe Manifestation ist auch in den von der VAERS-Datenbank gesammelten Daten ersichtlich [120]; inwieweit dies auf die bevorzugte Meldung solcher Frühfälle zurückzuführen ist, ist derzeit noch unbekannt. Burkhardt und Lang fanden in ihrer Autopsie-Serie ebenfalls viele Fälle von Herzinfarkt, zumeist auf der Grundlage einer gleichzeitigen Entzündung der Herzkranzgefäße.

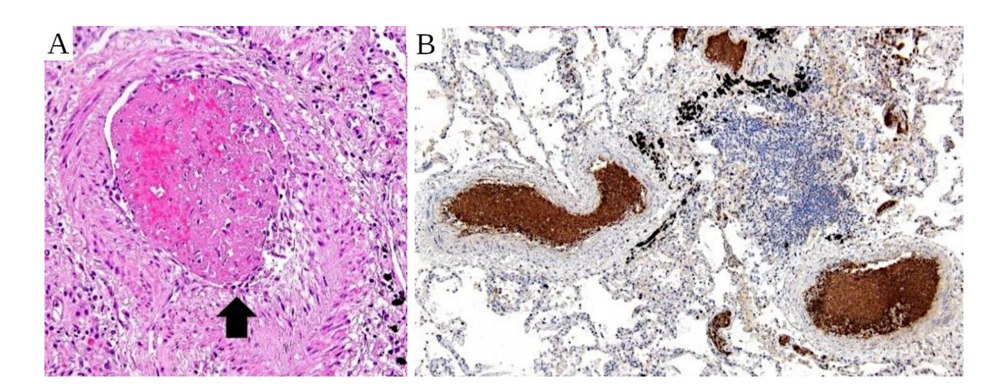


Figure 4.5: Blutgerinnsel in Gefäßen in der Lunge. **A:** Ein Blutgerinnsel verstopft eine kleine Arterie in der Lunge. Die Gefäßwand zeigt Anzeichen einer Vaskulitis. **B:** Mehrere durch Thromben verschlossene Lungengefäße. Das braune Pigment markiert Thrombozytenfaktor 4, der durch Immunhistochemie nachgewiesen wurde. Die Gerinnsel sind offenbar reich an Blutplättchen (Thrombozyten). Die blaue Wolke rechts von der Mitte ist ein großes Lymphozyteninfiltrat im Lungengewebe. Abbildung aus Roncati et al. [116].

Kolahchi et al. [121] haben eine Übersichtsarbeit über akute ischämische Schlaganfälle – d.0h.Schlaganfälle aufgrund des Verschlusses einer Hirnarterie – im Zusammenhang mit der COVID-19-Impfung veröffentlicht. Während die Mehrzahl der 43 Patienten in diesem Bericht einen Adenovirus-Vektor-Impfstoff erhalten hatten, gab es acht Patienten, die einen mRNA-Impfstoff erhalten hatten. Bemerkenswert ist, dass fünf dieser acht Patienten bereits nach der ersten Impfstoffinjektion einen Schlaganfall entwickelten, was möglicherweise durch eine bereits bestehende natürliche Immunität begünstigt wurde (vgl. Abschnitt 3.3).

Eine weitere häufige gerinnungsbedingte Erkrankung des Gehirns ist die Sinusthrombose. Hier ist nicht eine Arterie, sondern eine große Vene an der Hirnoberfläche durch einen Thrombus verstopft. Wie ischämische Schlaganfälle wurde auch diese Erkrankung häufiger bei den viralen Vektorimpfstoffen beobachtet, aber es gibt dennoch auch Fallberichte nach mRNA-Impfungen [122–125].

Es gibt weiterhin zahlreiche Berichte über arterielle und venöse Verschlüsse an vielen anderen anatomischen Stellen; zum Beispiel beschrieben Ahn et al. [126] einen Fall von Thrombose der unteren Hohlvene mit Lungenembolie bei einem jungen Patienten, der den mRNA-Impfstoff von Moderna erhalten hatte. Der Fall einer älteren, aber ansonsten zuvor gesunden Frau, die nach Erhalt des Impfstoffs von Pfizer ähnliche Symptome entwickelte, wurde von Scendoni et al. beschrieben [127]. Ein dramatischer, tödlich verlaufener Fall von multiplen Arterienverschlüssen im Magen-Darm-Trakt wurde von Lee et al. berichtet [128]. Mehrere Fälle von arteriellen und venösen Verschlüssen mit schwerwiegenden Folgen wurden auch von Burkhardt und Lang in ihrer Autopsie-Serie festgestellt.

4.3.5. Verschiedene Formen von Vaskulitis

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir Beispiele für Entzündungen gesehen, welche die innere Schicht von Blutgefäßen betreffen, was mit besonders hoher Wahrscheinlichkeit zu Blutgerinnseln führt, sowie die muskulöse Mittelschicht (Media) großer Arterien, was zu Dissektionen und Rupturen führen kann. In anderen Fällen kann sich die Entzündung hauptsächlich auf die äußerste Schicht eines Blutgefäßes (die Adventitia) konzentrieren. Bei ein und demselben Patienten können alle drei Gefäßschichten an verschiedenen Stellen betroffen sein. Burkhardt und Lang fanden Vaskulitis in einer oder mehreren Gefäßschichten bei 24 von 29 verstorbenen Patienten, die ausschließlich mit mRNA-Impfstoffen geimpft worden waren, und bei 37 von 43 aller geimpften Patienten.

Der zugrunde liegende pathogenetische Mechanismus, der die Vaskulitis auslöst, kann ebenfalls variieren. Häufig erfolgt der Immunangriff in erster Linie durch Lymphozyten; manchmal aber können Antikörper und Komplement dominieren. Im letzteren Fall kann man auch eine ausgeprägte Infiltration mit neutrophilen oder eosinophilen Granulozyten und mit Makrophagen (Histiozyten) beobachten. Misch-Infiltrate, die alle diese Typen von Entzündungszellen enthalten, sind nicht ungewöhnlich.

Eine weitere mögliche Variante ist die IgA-Vaskulitis. Dabei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der Immunglobulin A, eine der wichtigsten Antikörper-Varianten (siehe Abschnitt 2.7), als das Autoantigen fungiert. Bei Personen, die genetisch für diese Krankheit prädisponiert sind, kann die Bildung von gegen IgA gerichteten Autoantikörpern durch Infektionen oder durch Impfungen ausgelöst werden [129]. Zirkulierende Immunkomplexe, die aus IgA und daran gebundenen Autoantikörpern bestehen, können sich in den Nieren ablagern, insbesondere in den *Nierenglomeruli*. Diese führen den ersten Schritt der Urinproduktion durch, nämlich die Seitenstrom-Filtration des Blutplasmas. Die Folge dieser Ablagerung ist eine IgA-Nephropathie. Ein solcher Fall ist in Abb. 4.6 gezeight. In dem normalerweise mit Flüssigkeit gefüllten Raum, der jeden Glomerulus umgibt, ist eine abnorme Zellproliferation zu beobachten. Die aus der Entzündung resultierende Schädigung des Filtrationsapparats kann dazu führen, dass Plasmaproteine und sogar Blutzellen im Urin erscheinen.

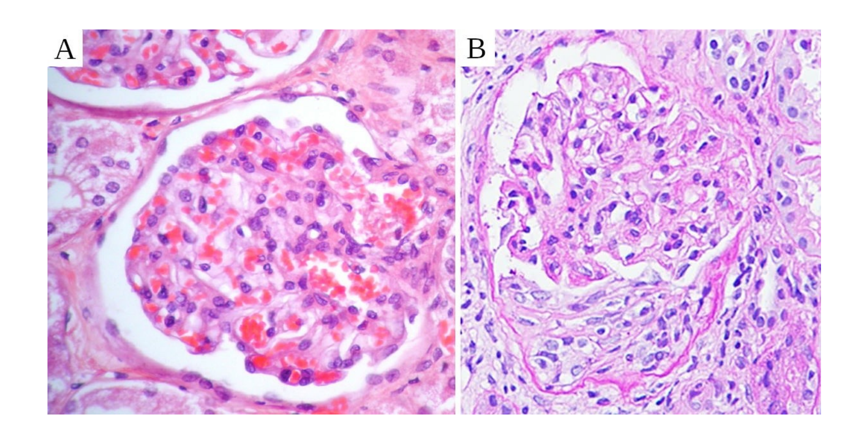


Figure 4.6: IgA-Nephropathie nach mRNA-Impfung. **A:** ein normaler Glomerulus [105]. Er besteht aus einer gewundenen Arteriole, deren Wände als Ultrafiltrationsmembran fungieren. Das Filtrat wird in dem umgebenden leeren Raum aufgefangen, der von der Bowman-Kapsel umschlossen ist. **B:** ein Glomerulus bei IgA-Nephropathie nach mRNA-Impfung [130]. Das untere Drittel der Bowman-Kapsel ist infolge einer Entzündung mit wuchernden Zellen gefüllt.

Eine weitere Manifestation der IgA-Vaskulitis, welche allein oder zusammen mit der Nephropathie auftreten kann, sind charakteristische Hautausschläge, bei denen Blut aus beschädigten kleinen Gefäßen in die Bindegewebsschicht der Haut sickert. Zwei solcher Fälle, die nach einer mRNA-Impfung auftraten, wurden von Nakatani et al. [130] sowie von Sugita et al. [131] berichtet.

4.3.6. Die Rolle der Spike-Protein-Toxizität bei Vaskulitis und Blutgerinnung

Bisher haben wir uns bei der Erörterung der Pathogenese auf die Immunreaktion auf das Spike-Protein als fremdes Antigen konzentriert. Darüber hinaus ist das Spike-Protein jedoch auch mit einer intrinsischen Toxizität ausgestattet. Ihm wird eine bemerkenswerte Vielfalt an Giftwirkungen zugeschrieben, darunter beispielsweise die Verletzung der Blut-Hirn-Schranke [132,133] und die Hemmung der DNA-Reparatur [134].18 Im Zusammenhang mit Gefäßschäden am wichtigsten ist jedoch die Bindung des Spike-Proteins an den ACE2-Rezeptor, der auf vielen Zelltypen vorkommt, darunter sowohl Endothelzellen als auch Blutplättchen. Eine solche Bindung hemmt die enzymatische Aktivität von ACE2 selbst, was die Blutgerinnung und möglicherweise auch Entzündungen fördert [104].

Wie in Abschnitt 3.2 besprochen, kann das S1-Fragment des Spike-Proteins einige Tage lang nach der mRNA-Impfung im Blutkreislauf nachgewiesen werden; die Werte fallen dann schnell ab, da Antikörper gegen das Protein auftreten [69,141]. Vermutlich hemmen diese Antikörper nicht nur den Nachweis des zirkulierenden Spike-Proteins, sondern auch seine Aktivität. Daher ist eine

ursächliche Rolle der direkten Spike-Protein-Toxizität am wahrscheinlichsten bei Ereignissen, die innerhalb weniger Tage nach der Impfung auftreten; und dies insbesondere bei Patienten, die ihre erste Impfstoff-Injektion erhalten haben und bei denen auch noch keine natürliche Immunität vorlag. Herzinfarkte und Schlaganfälle sind in diesem Zeitraum besonders häufig. Unerwünschte Ereignisse, die erst nach dem Einsetzen der Immunreaktion auf das Spike-Protein auftreten, sind mit größerer Wahrscheinlichkeit hauptsächlich durch diese Immunreaktion bedingt.

4.4. Immunangriff auf organspezifische Zellen und Gewebe

Während Vaskulitis und Blutgerinnung alle Organe schädigen können, gibt es auch Hinweise auf direkte Schäden an organspezifischen Zellen. In einigen Fällen wurde dies mit der Bildung des Spike-Proteins in solchen Zellen in Verbindung gebracht. Beispiele sind Muskelzellen in Herz und Skelettmuskulatur, Lymphozyten in der Milz und Gliazellen im Gehirn. Bislang wurde jedoch nur in sehr wenigen veröffentlichten Fallberichten versucht, das Spike-Protein in Gewebeproben von Patienten nachzuweisen, die durch mRNA-Impfstoffe geschädigt wurden. Dementsprechend ist bei den meisten Organen derzeit nicht bekannt, in welchem Ausmaß die organspezifischen Zellen das Spike-Protein bilden können. Wie bei der Vaskulitis ist eine echte Autoimmunität, die durch eine impfstoff-bedingte Entzündung ausgelöst wird, ein alternativer oder mitwirkender Mechanismus für Organschäden.

Im Folgenden werden einige wichtige und lehrreiche pathologische Studien zu Organen besprochen, deren Beteiligung häufig beobachtet wurde. Wir erheben jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

4.4.1. Myokarditis

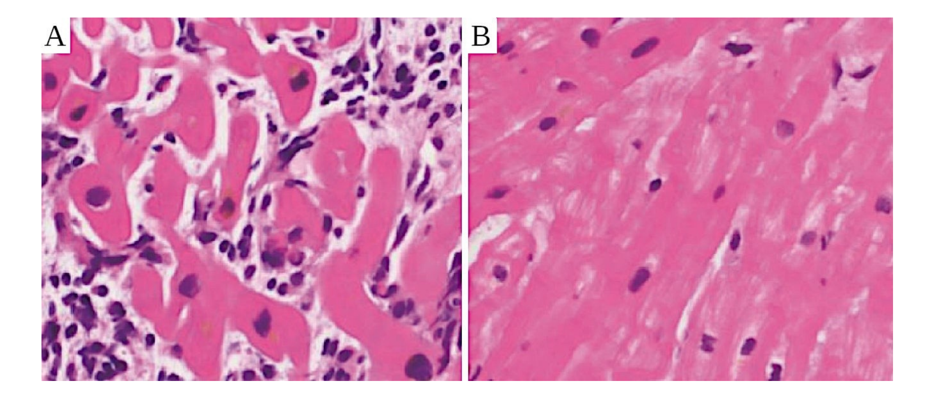


Figure 4.7: Herzmuskelbiopsien aus einem Fall von Myokarditis nach mRNA-Impfung. **A:** In der akuten Phase (8 Tage nach der Impfung) sind Lymphozyten und andere

Entzündungszellen zwischen den Herzmuskelzellen zu sehen. **B:** 58 Tage nach der Impfung hat sich die Entzündung zurückgebildet. Die Bilder wurden dem Bericht von Koiwaya et al. entnommen [142].

Die Bildung des Spike-Proteins in Herzmuskelzellen nach einer COVID-19-Impfung wurde von Baumeier et al. in Herzbiopsien von Myokarditis-Patienten dokumentiert [143]. Unter den berichteten Fällen waren sowohl mRNA- als auch Adenovirus-basierte Impfstoffe vertreten. Eine ausgedehntere und anscheinend stärkere Spike-Expression als von Baumeier et al. berichtet wurde von Burkhardt, Lang und Kollegen in Gewebeproben eines noch nicht veröffentlichten, tödlich verlaufenen Myokarditis-Falls festgestellt. In diesem Fall wurde auch der Nachweis von Nukleokapsid versucht. Dieser fiel jedoch negativ aus, was bestätigt, dass die Bildung von Spike durch die Impfung verursacht worden war.

Wie bei der Vaskulitis ist auch das histopathologische Bild der Myokarditis recht vielfältig. Die Entzündungszellen, die in das Muskelgewebe eindringen, umfassen typischerweise mehrere Zellarten, aber in einigen Fällen überwiegen Lymphozyten (siehe Abbildung 4.7), während in anderen Fällen hauptsächlich Granulozyten und Histiozyten zu finden sind (siehe Abbildung 4.8). Es wurden auch mehrere Fälle mit einer starken Präsenz von eosinophilen Granulozyten berichtet [144,145].

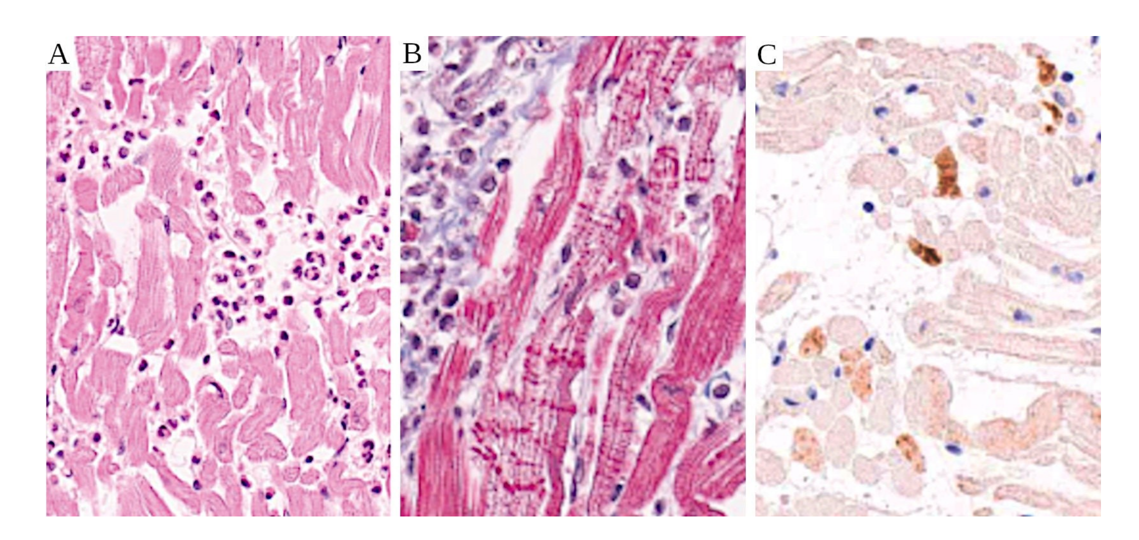


Figure 4.8: Ein Fall von rasch tödlich verlaufender Myokarditis nach mRNA-Impfung (Histopathologie nach Autopsie). **A:** Neutrophile Granulozyten und Histiozyten (Makrophagen) im Herzmuskelgewebe. **B:** Horizontale rote Streifen zeigen den Zelltod von Herzmuskelzellen an (Kontraktionsband-Nekrosen). Masson’s Trichrom-Färbung. **C:** Ablagerungen von Komplementfaktor C4 auf Herzmuskelzellen (Immunhistochemie). Bilder aus Choi et al. [146].

Bei den Lymphozyten handelt es sich, sofern vorhanden, überwiegend um T-Zellen; unter diesen waren in mindestens einem Fall zytotoxische T-Zellen vorherrschend, wie aus dem Nachweis des für diese Zellen typischen CD8-Zelloberflächen-Antigens hervorgeht [52]. Entzündliche Infiltrate, die überwiegend Granulozyten und Histiozyten aufweisen, sind mit einem Immunangriff vereinbar, der in erster Linie durch Antikörper und Komplement ausgelöst wird. Beide – gebundene Antikörper und aktiviertes Komplement – liefern chemotaktische (d.0h.anlockende) Signale, welche diese Entzündungszellen auf den Plan rufen. Im Einklang mit dieser Interpretation steht auch der von Choi et al. berichtete Fall [146], bei dem nicht nur entzündliche Infiltrate mit reichlich neutrophilen Granulozyten und Histiozyten, sondern auch die Aktivierung und Ablagerung von Komplement-Proteinen auf der Oberfläche der geschädigten Herzmuskelzellen nachgewiesen wurden (Abbildung 4.8C).

Die einfachste Erklärung für diesen Befund ist, dass diese Zellen das Spike-Protein gebildet hatten. Antikörper wurden an diese Spike-Moleküle gebunden und lösten dann die Komplement-Aktivierung aus. Die infolge der Komplement-Aktivierung gebildete Pore in der Zellmembran wird unter anderem auch extrazelluläres Kalzium in die Zelle hineinlassen. Ein intrazellulärer Kalziumüberschuss ist eine bekannte Ursache für sogenannte Kontraktionsband-Nekrosen, die in den histopathologischen Bildern von Choi et al. sehr deutlich waren (siehe Abbildung 4.8B). Wir merken jedoch an, dass Choi et al. nicht versuchten, diesen Mechanismus nachzuweisen, und sich auch nicht zu der Frage äußerten, wie es zur beobachteten Komplement-Aktivierung gekommen war.

Ein ähnliches Entzündungsmuster wurde von Gill et al. in zwei tödlichen Fällen von Myokarditis nach mRNA-Impfung berichtet [147]. Diese Autoren schrieben, dass ihre Befunde einer sogenannten *Katecholamin-Kardiomyopathie* des Herzens ähnelten. Der Begriff „Katecholamine" umfasst Epinephrin, Norepinephrin und Dopamin. Krankheiten mit übermäßiger Freisetzung von Katecholaminen – insbesondere Tumore der Nebennieren, welche Epinephrin und Norepinephrin produzieren – können in der Tat zu einer Schädigung des Herzens führen. Die von Gill et al. vorgeschlagene Diagnose ist jedoch angesichts des rasch tödlichen Ausgangs bei diesen beiden zuvor gesunden jungen Männern unwahrscheinlich. Wir vermuten, dass die von Gill et al. berichteten pathologischen Befunde eher durch einen Antikörper-vermittelten Immunangriff auf Spike-Protein bildende Herzmuskelzellen zu erklären sind. Diese Frage sollte in künftigen histopathologischen Studien gründlicher geklärt werden.

In einem kürzlich berichteten Fall, der sowohl eine Enzephalitis als auch eine Myokarditis aufwies, konzentrierten sich die entzündlichen Veränderungen im Herzen vor allem auf die kleinen Blutgefäße, in denen auch das Spike-Protein nachgewiesen wurde [148]. Aber auch dort, wo diese kleinen Gefäße nicht verschlossen waren, waren geschädigte Muskelzellen mit Kontraktionsbändern (ähnlich denen in Abbildung 4.8B) zu sehen. Dies zeigt, dass sich Vaskulitis und direkte entzündliche Schäden an organspezifischen Zellen nicht gegenseitig ausschließen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das histopathologische Bild der impfstoff-assoziierten Myokarditis erheblich variieren kann. Von diesen Varianten ähnelt die lymphozytäre Entzündung am stärksten einer durch Viren verursachten Myokarditis, die vor der Anwendung von gentechnischen Impfstoffen die vorherrschende Ursache dieser Erkrankung war. Eine Entzündung mit vorherrschender Infiltration durch Granulozyten und andere Zelltypen, die durch Komplement-Aktivierung angelockt werden, ist mit einer Antikörper-vermittelten Immunantwort auf die Bildung von Spike-Proteinen vereinbar. Die bisher vorliegenden kollektiven Beweise für Zell- und Organschäden scheinen mit den beiden Mechanismen übereinzustimmen, die hier in Abschnitt 2.2.1 skizziert wurden. Es sind jedoch eingehendere Untersuchungen erforderlich, um die immunologischen Mechanismen, die den unterschiedlichen Entzündungsmustern zugrunde liegen, vollständig aufzuklären.

4.4.2. Entzündung der Lunge (Pneumonitis)

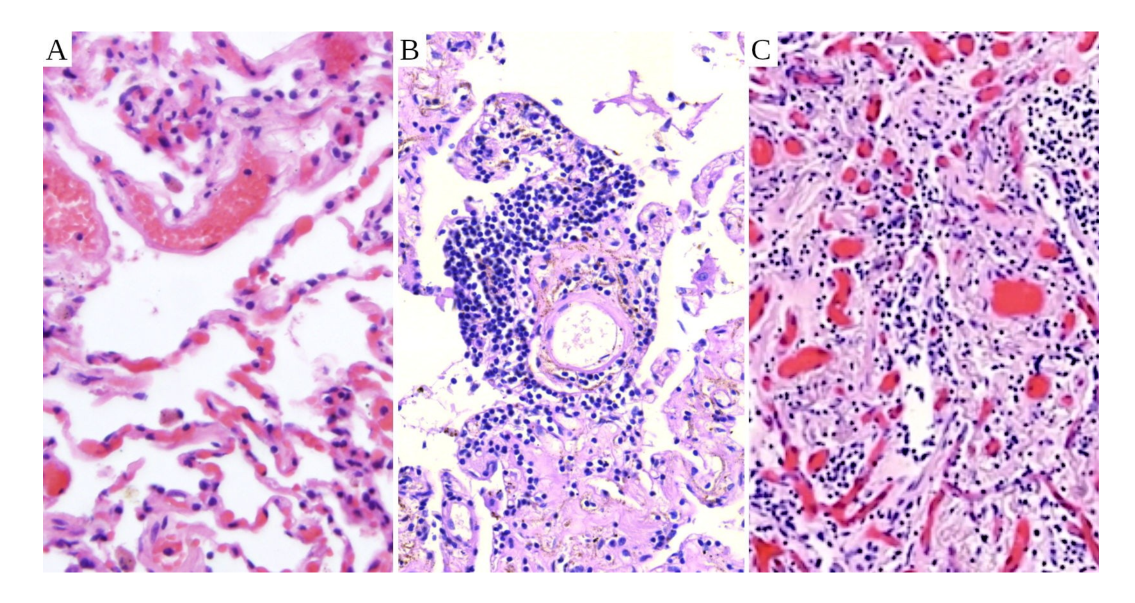


Figure 4.9: Normales Lungengewebe (A) und Lungenalveolitis (B, C) nach mRNA-Impfung (Moderna). In **A** sehen wir luftgefüllte Räume (die Alveolen), die durch zarte Alveolarsepten mit eingebetteten, blutgefüllten Kapillaren abgegrenzt sind. Wir sehen auch einige etwas größere Blutgefäße. In **B** sehen wir dichte Lymphozyten-Infiltrate. Die Septen sind durch Fibrose (Narbengewebe) verdickt. In **C** ist die Fibrose noch weiter fortgeschritten, und die luftgefüllten Räume sind fast vollständig verschwunden. Tafel A aus [105], Tafeln B und C von Burkhardt und Lang.

Die Lunge ist sowohl bei schweren Fällen von COVID-19 [11] als auch bei unerwünschten Ereignissen nach der Impfung betroffen. Ersteres ist nicht überraschend, da SARS-CoV-2 ein Atemwegsvirus ist. Bei der Impfung könnte ein Grund für die häufige Beteiligung der Lunge darin

liegen, dass die Lunge das erste Kapillarbett ist, auf das die Impfstoffpartikel treffen, nachdem sie in den Blutkreislauf gelangt sind. Außerdem werden Thromben, die sich in großen Venen in der Peripherie bilden und sich dann ablösen, durch den Blutkreislauf in die Lunge transportiert, wo sie stecken bleiben; dies bezeichnen wir als Lungenembolie.

Burkhardt und Lang stellten bei 17 von insgesamt 29 mRNA-geimpften Patienten mindestens eine Form von Lungenbeteiligung fest. In einigen dieser Fälle konzentrierten sich die Schäden auf die Gefässe, d.0h.es handelte sich um eine Embolie oder die lokalen Manifestationen von Vaskulitis. In elf Fällen aber wurde eine Entzündung des Lungengewebes selbst festgestellt, zumeist mit starker Lymphozyten-Infiltration. Eine entzündliche Lungenerkrankung, die nicht durch Infektionserreger verursacht wird, wird als Pneumonitis bezeichnet; wenn sich die Entzündung auf die Alveolen konzentriert, dann wird auch der Begriff Alveolitis verwendet.

Abbildung 4.5B weiter oben zeigte bereits ein Beispiel für ein lymphozytäres Infiltrat im Lungengewebe. Ein weiterer Fall ist in Abbildung 4.9 zu sehen. Bei dieser Patientin handelte es sich um eine 80 Jahre alte Frau, die 40 Tage vor ihrem Tod ihre zweite Dosis des Moderna-Impfstoffs erhalten hatte. Neben der Lungenentzündung litt diese Frau auch an einer Herzmuskelentzündung; beide zusammen waren höchstwahrscheinlich hauptursächlich für ihren Tod. In der Abbildung sehen wir eine starke Infiltration der Lunge mit Lymphozyten. Außerdem sehen wir eine Fibrose, d.0h.die Bildung von entzündungs-bedingtem Narbengewebe, welches die Scheidewände zwischen den Lungenbläschen soweit verdickt hat, dass nur noch wenig luftgefüllter Raum zwischen ihnen verbleibt.

Ein Fall von durch die mRNA-Impfung verursachter Pneumonitis mit ähnlichen, aber etwas weniger schweren histopathologischen Befunden in einer Lungenbiopsie wurde von So et al. berichtet [149]. Bemerkenswert ist, dass dieser Patient überlebte und sich nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden erholte. Shimizu et al. [150] haben drei klinisch ähnliche Fälle beschrieben, aber keine Biopsien durchgeführt; ihr Bericht enthält nur radiologische Bilder.

Eine besondere Form der Lungenbeteiligung, über die bereits mehrfach nach einer mRNA-Impfung berichtet wurde, sind Rückfälle einer vor längerer Zeit aufgetretenen Pneumonitis nach Strahlenbehandlung [151–153]. Während oder kurze Zeit nach einer hochdosierten Strahlenbehandlung der Lunge kommt es nicht selten zu einer Pneumonitis. Diese heilt jedoch in der Regel ab, oft mit einem gewissen Grad an Fibrose (d.0h.Vernarbung). Wenn solche Patienten anschließend bestimmte Medikamente erhalten, dann kann die Entzündung in dem zuvor bestrahlten Bereich wieder aufflammen.

Bisher waren solche Rückfälle vor allem nach der Anwendung von Zellgiften (Zytostatika) zur Krebsbehandlung bekannt. Eine andere Variation zum Thema ist der Rückfall nach der Anwendung bestimmter monoklonaler Antikörper, die ebenfalls zur Krebsbehandlung eingesetzt werden, und zwar um die Immunreaktion gegen Krebszellen zu verstärken [154]. Wir wissen

noch nicht im Einzelnen, auf welche Weise die COVID-19-mRNA-Impfstoffe diese überraschende Reaktion hervorrufen. Diese Nebenwirkung deutet also auf bislang noch unverstandene Wechselwirkungen dieser Impfstoffe mit dem Immunsystem hin.

4.4.3. Entzündung des Gehirns (Enzephalitis)

Das Gehirngewebe besteht im wesentlichen aus zwei Zelltypen, den Neuronen (Nervenzellen) und den Gliazellen. Die Nervenzellen sind natürlich von zentraler Bedeutung für die Hirnfunktion, aber die Gliazellen, von denen es mehrere Unterarten gibt, leisten viele unverzichtbare Hilfsdienste. Einer davon ist die Bildung und Aufrechterhaltung der *Blut-Hirn-Schranke* (BHS), an der neben den Gliazellen auch die Gefäßendothelien beteiligt sind. Die BHS schützt das Gehirn vor vielen Giften, die in der Blutbahn transportiert werden. Im Zusammenhang mit mRNA-Impfstoff-Nanopartikeln ist die BHS aber wahrscheinlich nicht von übermässig großer Bedeutung; dies wird in Abschnitt 5.1.3 näher betrachtet.

Die Formen der Schädigung des Gehirns, die nach der COVID-19-Impfung beobachtet wurden, ähneln denen, die auch bei anderen Organen zu beobachten sind: Gefäßentzündung und -verschluss, direkter Immunangriff und Autoimmunerkrankung. Wir werden uns hier auf die beiden letztgenannten pathogenetischen Mechanismen konzentrieren.

4.4.3.1. Enzephalitis als Folge einer Immunreaktion gegen Spike-Protein

Wenn Impfstoffpartikel es schaffen, die Blutgefäße zu verlassen und von Zellen im umgebenden Hirngewebe aufgenommen zu werden, dann müssen wir damit rechnen, dass das Immunsystem diese Zellen angreift und zerstört. Wie könnte man nachweisen, dass dies bei einem gegebenen Patienten mit Enzephalitis der Fall war? Die folgenden Kriterien würden eine solche Diagnose zumindest sehr wahrscheinlich machen:

1. klinische Manifestation innerhalb von Tagen bis wenigen Wochen nach der Impfstoffinjektion;
2. Nachweis von Lymphozyten und anderen Entzündungszellen im Hirngewebe;
3. Nachweis von Spike-Protein innerhalb der Entzündungsherde.

Es ist zu beachten, dass den Kriterien 2 und 3 nur durch histopathologische Untersuchungen entsprochen werden kann. Beim Gehirn werden diese meist erst nach der Autopsie durchgeführt, da Biopsien an diesem Organ besonders prekär sind.

Obwohl dieser Krankheitsmechanismus sehr wohl von großer Bedeutung sein könnte, gibt es bisher nur wenige Belege dafür, da die Pathologen nicht danach gesucht haben. Ein erster Fallbericht, der alle oben genannten Kriterien erfüllt, liegt jedoch vor [148]. Einige der Befunde sind hier in Abbildung 4.10 wiedergegeben. Diese sehr sorgfältige Studie schloss auch die Möglichkeit aus, dass die nachgewiesene Bildung des Spike-Proteins durch eine Infektion mit dem Virus selbst und nicht durch eine Impfung verursacht wurde, indem die in Abschnitt 4.3.1

diskutierte Nukleokapsid-Negativkontrolle verwendet wurde. Zudem gab es bei diesem Patienten keine Diagnose einer -Infektion in der Vorgeschichte.

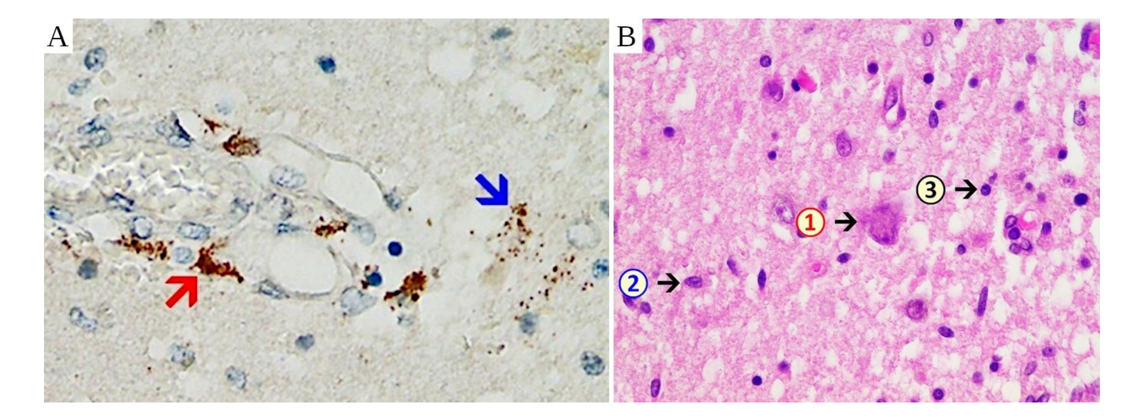


Figure 4.10: Histopathologie der Enzephalitis. **A:** Nachweis von SARS-CoV-2-Spike-Protein durch Immunhistochemie in der Wand eines kleinen Blutgefäßes (roter Pfeil) und in mehreren Gliazellen des umgebenden Hirngewebes (blauer Pfeil). **B:** ein enzephalitischer Herd (HE-Färbung). 1: eine nekrotische Nervenzelle; der Zellkern ist verschwunden. 2: eine Mikrogliazelle; dieser Zelltyp ist stärker vertreten als üblich. 3: ein Lymphozyt. Die Bilder wurden einem Fallbericht von Dr. Michael Mörz entnommen [148].

Der Patient hatte zunächst eine einzige Injektion des Adenovirus-basierten Impfstoffs von AstraZeneca erhalten, gefolgt von zwei Injektionen des mRNA-Impfstoffs von Pfizer. Die letzte Injektion wurde sieben Monate nach der ersten und drei Wochen vor dem Todeszeitpunkt verabreicht. Eine ausgeprägte Expression des Spike-Proteins, wahrscheinlich überwiegend durch die dritte Impfstoffdosis verursacht, wurde in den Gehirnkapillaren und auch in einigen der umgebenden Gliazellen nachgewiesen. Es ist anzumerken, dass zwar viele Neuronen (Nervenzellen) abgestorben waren, dass aber das Spike-Protein auf diesen Zellen selbst nicht nachweisbar war. Hierfür scheint es drei mögliche Erklärungen zu geben:

1. Die Neuronen bildeten zwar das Spike-Protein und wurden daher direkt vom Immunsystem angegriffen, aber nach dem Zelltod zerfiel das Spike-Protein, so dass es nicht mehr von den Antikörpern erkannt wurde.
2. Die Neuronen bildeten das Spike-Protein, aber auf der Zelloberfläche erschienen hauptsächlich seine an MHC1 gebundenen Peptid-Fragmente, aber keine oder nur wenige intakte Proteinmoleküle.
3. Die Neuronen bildeten das Spike-Protein nicht und wurden nicht direkt angegriffen, sondern wurden als eigentlich Unbeteiligte im allgemeinen Getümmel der Entzündung getötet.

Die zweite Hypothese mag konstruiert erscheinen, aber in einem Fall von Leberentzündung wurde ihr Gültigkeit dokumentiert (s. Abschnitt 4.4.6). Es wäre der Mühe wert, durch weitere Studien zu bestimmen, inwieweit sie auch auf das Gehirn zutreffen könnte.

4.4.3.2. Autoimmun-Enzephalitis

Bei diesem pathogenetischen Mechanismus ist der Zusammenhang zwischen Enzephalitis und Impfung weniger unmittelbar. Der Impfstoff löst zunächst eine Entzündung aus, die nicht einmal unbedingt das Gehirn direkt betreffen muss. Im Rahmen dieser Entzündung wird dann eine Immunantwort nicht nur gegen das Spike-Protein, sondern auch gegen ein oder mehrere körpereigene Proteine oder andere Biomoleküle (Autoantigene; siehe Abschnitt 3.4) ausgelöst. Danach kann das Immunsystem dieselben Autoantigene auch in zunächst nicht betroffenen Zielorganen angreifen und dort eine Entzündung auslösen. Zu diesen sekundär betroffenen Organen kann auch das Gehirn gehören.

Die klinischen Symptome und auch die mit histopathologischen Routinemethoden zu erhebenden Autopsiebefunde werden wahrscheinlich sehr ähnlich sein wie bei einer direkten Immunreaktion auf das Spike-Protein. Wie also könnte man entscheiden, ob ein vorliegender Fall von Enzephalitis durch das Spike-Protein oder durch ein Autoantigen ausgelöst wird? Bei einer echten Autoimmun-Enzephalitis sollte man folgende Befunde erwarten:

1. Autoantikörper gegen die fraglichen Autoantigene sollten in Blutproben nachweisbar sein;
2. das Spike-Protein sollte in den entzündlichen Läsionen nicht nachweisbar sein;
3. der zeitliche Zusammenhang mit der Impfung könnte weniger eng sein, da Autoantigene im Körper ständig produziert werden, während die Bildung von Spike-Protein vorübergehend sein sollte.

Jarius et al. [155] berichteten über einen Fall von Autoantikörper-positiver Enzephalitis bei einem Patienten, der zunächst zwei Dosen des Adenovirus-Impfstoffs von AstraZeneca und anschließend eine Dosis des mRNA-Impfstoffs von Pfizer erhalten hatte. Bei diesem Patienten war das Autoantigen ein im Gehirn vorkommendes Protein, das sogenannte Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG). In ihrem Fallbericht gaben die Autoren auch eine Übersicht über zwanzig zuvor berichtete Fälle, bei denen dasselbe Autoantigen beteiligt gewesen war. In drei dieser Fälle war ein mRNA-Impfstoff verwendet worden, während die übrigen siebzehn Fälle mit dem Impfstoff von AstraZeneca in Verbindung gebracht wurden. Da keiner dieser Fälle tödlich verlief, wurde kein positiver oder negativer histopathologischer Nachweis von Spike-Protein in den entzündlichen Hirnläsionen versucht.

Asioli et al. berichteten über vier Fälle von Enzephalitis, bei denen Autoantikörper gegen das LGI1-Protein nachgewiesen wurden [156]. Drei dieser vier Fälle, alle aus derselben italienischen Stadt (Bologna), traten nach der Injektion von mRNA-Impfstoffen auf. Ein besonders bemerkenswerter Fall von Enzephalitis wurde von Poli et al. berichtet [157]. Dieser Patient

entwickelte gleichzeitig drei verschiedene Autoimmunerkrankungen, nämlich demyelinisierende Enzephalitis, Myasthenia gravis und Thyreoiditis. Es wurden in diesem Fall jedoch keine spezifischen Autoantikörper nachgewiesen, die für die Enzephalitis verantwortlich gewesen sein könnten.

4.4.3.3. Antikörper-negative Autoimmun-Enzephalitis

Diese Diagnose wurde in mehreren Fallberichten über Enzephalitis nach Injektion von mRNA-Impfstoffen gestellt [158–160]. Es ist sicherlich vernünftig anzunehmen, dass einige dieser Fälle durch nicht identifizierte Autoantigene verursacht worden sein könnten. Andererseits wird es ohne histopathologische Untersuchungen oft unmöglich sein zu entscheiden, ob ein bestimmter Fall durch eine Immunreaktion gegen ein unbekanntes Autoantigen oder gegen das durch den Impfstoff induzierte Spike-Protein verursacht wurde.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass sowohl eine direkte Immunreaktion auf das Spike-Protein als auch eine echte Autoimmunität jeweils in Einzelfällen als Ursachen von Enzephalitis nach der Impfung nachgewiesen wurden. In der Mehrzahl der berichteten Fälle von Enzephalitis kann man jedoch anhand der vorliegenden Daten zwischen diesen beiden Ursachen nicht unterscheiden.

4.4.4. Leberentzündung (Hepatitis)

Im Vergleich zu den meisten anderen inneren Organen ist die Leber häufig von Entzündungen betroffen. Diese können infektiöse oder nicht-infektiöse Ursachen haben. Ein kurzer Überblick über die verschiedenen Formen ist nützlich als Hintergrund für die Einordnung der durch mRNA-Impfstoffe hervorgerufenen Hepatitis.

4.4.4.1. Virale Hepatitis

Mehrere Viren können Hepatitis auslösen. Die wichtigste oral übertragene Form ist Hepatitis A; die durch kontaminiertes Blut oder Nadeln übertragene Serum-Hepatitis wird zumeist durch Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Viren verursacht. Hepatitis A verläuft akut und heilt in der Regel ohne therapeutische Maßnahmen wieder ab. Hepatitis B und C können ebenfalls vorübergehend sein, aber bei einigen Patienten nehmen sie einen chronischen Verlauf, der bis zu Leberzirrhose und Organversagen führen kann.

4.4.4.2. Toxische Hepatitis

Die Leber spielt eine zentrale Rolle beim metabolischen Abbau von Medikamenten und Giften. Die Zwischenprodukte, die auf diesen Abbauwegen entstehen, können chemisch sehr reaktiv sein und eine toxische Hepatitis hervorrufen. Das in der Praxis häufigste verantwortliche Gift ist Alkohol, bei dessen Abbau Acetaldehyd als reaktives Zwischenprodukt entsteht. Im Anfangsstadium ist die toxische Hepatitis in der Regel ohne bleibende Schäden heilbar, wenn die verursachende Chemikalie entfernt wird.

4.4.4.3. Autoimmun-Hepatitis

Diese Form der Hepatitis wird durch eine Immunreaktion auf Autoantigene verursacht, die im Lebergewebe vorkommen. In der Regel sind mehrere Autoantigene beteiligt, gegen welche sich dann im Blut Antikörper nachweisen lassen. Die meisten der fraglichen Autoantigene kommen nicht nur in der Leber, sondern auch in anderen Geweben vor. Dennoch betrifft die Krankheit in der Regel nur die Leber, was auf zusätzliche Faktoren zurückzuführen sein muss. Sowohl genetische Faktoren als auch äußere Umstände können eine Rolle spielen.

Ein Kennzeichen der echten Autoimmun-Hepatitis ist ihr langwieriger klinischer Verlauf. Da es hier weder ein Virus gibt, das man bekämpfen kann, noch Medikamente oder Drogen, die man absetzen kann, neigt die Entzündung zum Verweilen und zu Rückfällen.

4.4.4.4. Autoimmunität bei viraler und toxischer Hepatitis

Theoretisch lässt sich die Hepatitis zwar eindeutig nach ihren Ursachen einteilen, in der Praxis gibt es jedoch erhebliche Überschneidungen. Dies wird durch mehrere Studien veranschaulicht, die kurz nach der Entdeckung des Hepatitis-C-Virus (HCV) erschienen. Bei einem beträchtlichen Teil der Patienten, bei denen zuvor eine Autoimmun-Hepatitis diagnostiziert worden war, wurde nun das neu entdeckte Virus nachgewiesen, welches dann auch in vielen Fällen für die Erkrankung verantwortlich gemacht wurde [161–163].

Wir haben bereits erörtert, wie Infektionserreger Autoimmunerkrankungen sowohl durch Gewebeschäden als auch durch kreuzreagierende Antigene fördern können (Abschnitt 3.4.2). Bei einer Virushepatitis ist eine Gewebeschädigung unvermeidlich. Die im Zusammenhang mit der toxischen Hepatitis bereits erwähnten reaktiven Zwischenprodukte des Abbaus von Arzneimitteln verursachen ebenfalls Zell- und Gewebeschäden. Solche Zwischenprodukte können sich außerdem an Autoantigene anlagern, die dadurch verändert werden und nun für das Immunsystem wie Fremd-Antigene aussehen. Dies kann zu einer Immunreaktion führen, die sich zunächst nur gegen das chemisch veränderte Antigen richtet, sich dann aber auch auf das unveränderte, ursprüngliche Autoantigen ausdehnen kann. Daher sind in vielen Fällen von Virushepatitis und toxischer Hepatitis auch Autoantikörper vorhanden. Diese müssen jedoch eher als Folge denn als Ursache der beobachteten Entzündung gelten.

Daraus folgt, dass der Nachweis von Autoantikörpern allein eine echte Autoimmun-Hepatitis nicht zuverlässig von viralen oder durch Medikamente verursachten Formen der Krankheit unterscheiden kann. Wir halten auch fest, dass ein Immunangriff auf Leberzellen immer zu ähnlichen histopathologischen Bildern führt, unabhängig davon, ob er durch unveränderte Autoantigene, chemisch modifizierte Autoantigene oder echte fremde Antigene ausgelöst wurde.

4.4.5. Welche Auswirkungen auf die Leber sind von mRNA-Impfstoffen zu erwarten?

In Kapitel 5 werden wir im Detail besprechen, wie sich intramuskulär verabreichte mRNA-Impfstoffe im Körper verteilen. Hier halten wir lediglich fest, dass die Leber von allen Organen die meisten Impfstoffpartikel pro Gewichtseinheit des Gewebes ansammelt, abgesehen vom Gewebe an der Injektionsstelle selbst. Bei solch hohen Gewebekonzentrationen ist es wahrscheinlich, dass die in den Impfstoff-Nanopartikeln enthaltenen synthetischen kationischen Lipide zu Zell- und Gewebeschäden führen. In der Tat wurden in Tierversuchen von Pfizer [66, p. 55] und Moderna [164, p. 49] Leberzellschäden beobachtet. Laut dem Bericht der Europäischen Arzneimittelagentur [66] führten die Experten von Pfizer dies ausdrücklich auf das firmeneigene und zuvor nicht an Menschen getestete kationische Lipid zurück.

Wir hatten oben gesehen, dass die Auslösung einer wirksamen Immunantwort sowohl ein spezifisches Antigen als auch ein Signal vom unspezifischen Immunsystem erfordert (siehe Abschnitt 2.2.2.1). Die zytotoxischen Wirkungen der kationischen Lipide können das unspezifische Signal beisteuern [91]. Die Translation der mRNA in das Spike-Protein würde natürlich ein wirksames spezifisches Antigen liefern. Mit diesen beiden Stimuli sind die Voraussetzungen für einen heftigen Immunangriff auf die Leberzellen gegeben. Die anschließende Entzündung wird die Gewebeschäden verstärken und weitere Immunreaktionen gegen Autoantigene, d.0h.Autoimmunität, fördern. Daher ist zumindest in einigen klinischen Fällen mit Autoantikörpern zu rechnen.

Bleibt noch die Frage nach der Dauer der Erkrankung. In Abschnitt 3.2 haben wir schon gesehen, dass das Spike-Protein deutlich länger im Körper bleibt als die wenigen Tage, die uns von den Herstellern und Aufsichtsbehörden genannt worden waren. Dennoch sollte aber die Bildung von Spike-Protein tatsächlich vorübergehend sein. Ähnlich wie bei einer toxischen Hepatitis, die nach Absetzen des verursachenden Medikaments abklingt, sollte auch die durch den Impfstoff ausgelöste Entzündung abklingen, wenn die Bildung von Spike-Protein nachlässt. Außerdem ist zu erwarten, dass die Entzündung auf eine immunsuppressive Behandlung mit Kortikosteroiden anspricht, so wie dies bei toxischer Hepatitis der Fall ist, und auch bei einigen Fällen von Enzephalitis und Pneumonitis nach mRNA-Impfung, die wir oben schon besprochen haben (s. Abschnitt 4.4.2).

4.4.6. Nachweis von Impfstoff-mRNA und von ihrer Expression bei Hepatitis nach Impfung

Es gibt eine ganze Anzahl von veröffentlichten Fallberichten über Hepatitis nach einer Impfung, aber die meisten davon enthalten keine molekularen Details, aus denen man eindeutig auf den pathogenetischen Mechanismus schließen könnte. Zwei Fallberichte bilden hier eine Ausnahme. Der erste, veröffentlicht von Martin-Navarro et al. [165], beschreibt den Nachweis von Impfstoff-

mRNA in einer Leberbiopsie durch In-situ-Hybridisierung (bei dieser Methode wird das Erbgut von Körperzellen bzw. Geweben untersucht). Die mRNA ist in der gesamten untersuchten Gewebeprobe in großer Menge vorhanden. In dieser Studie wurde nicht versucht, die Translation der nachgewiesenen RNA in Spike-Protein zu belegen.

Die zweite Studie [166] macht dort weiter, wo die erste aufgehört hat: sie zeigt die Bildung des Spike-Proteins in diesen Leberzellen – aber auf indirekte Weise, und mit einer interessanten Wendung. Gezeigt wird nicht das Vorhandensein von Spike-Protein selbst im Lebergewebe, sondern das von T-Killerzellen, die spezifisch gegen Spike gerichtet sind; oder genauer gesagt, gegen ein bestimmtes kleines Peptid, das durch die Fragmentierung des Spike-Proteins im Inneren der Zellen gebildet worden war (siehe Abschnitt 2.2.2.2). Die Autoren versuchten auch, das Vorhandensein von intaktem Spike-Protein durch Immunhistochemie nachzuweisen, aber das Ergebnis war negativ. Ein ähnlicher, nicht schriftlich veröffentlichter Befund wurde zuvor auch in einer Präsentation von Prof. Burkhardt mitgeteilt, der ein – im Vergleich zur Milz desselben Patienten – bestenfalls schwach positives Signal der Spike-Bildung in Leberzellen beobachtet hatte. Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Leberzellen das intakte Spike-Protein nicht in großen Mengen bilden, dass aber die Fragmente der gebildeten Menge ausreichen, um spezifische T-Killerzellen anzulocken und zu aktivieren. Der in diesem Buch dargelegte Hauptmechanismus der immunologischen Zell- und Gewebeschädigung durch mRNA-Impfstoffe wird daher durch diese Erkenntnisse gestützt.

4.4.7. Klinische Fallberichte über Hepatitis nach mRNA-Impfung

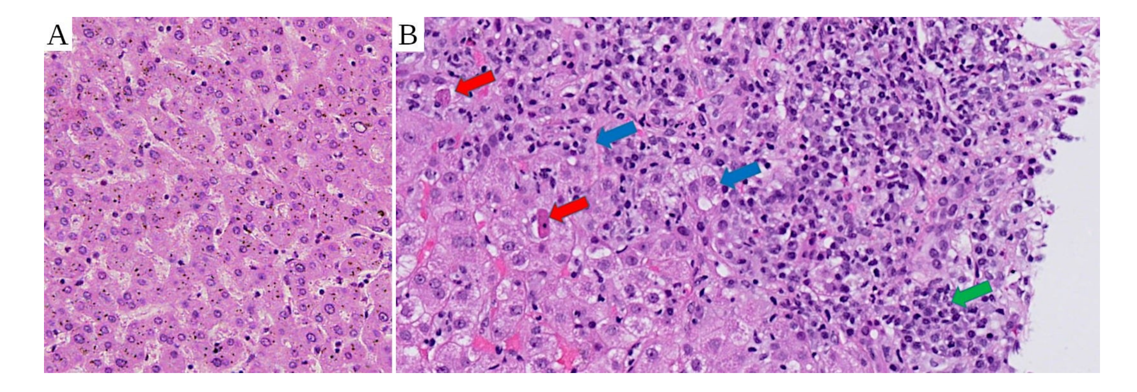


Figure 4.11: Hepatitis nach mRNA-Impfung. **A:** Schnitt durch normales Lebergewebe zum Vergleich (von [105]). **B:** Impfstoff-assoziierte Hepatitis. Oben und rechts im Bild finden sich zahlreiche Lymphozyten und Plasmazellen. Rote Pfeile: Leberzellen, die dem Zelltod durch Apoptose unterliegen. Grüner Pfeil: Plasmazelle (Beispiel). Blaue Pfeile: Leberzellrosetten (ein diagnostisches Zeichen für Hepatitis). Bild aus Vuille-Lessard et al. [167].

Die Zahl der berichteten Fälle von Hepatitis nach der COVID-19-Impfung ist vergleichsweise groß. Fallserien finden Sie unter [168–171]. Viele dieser Berichte zeigen histopathologische Befunde, die den hergebrachten Formen von Hepatitis durchaus ähnlich sind. Entzündliche Infiltrate enthalten Lymphozyten, Plasmazellen und manchmal eosinophile Granulozyten. Diese Infiltrate konzentrieren sich in der Regel um die Äste der Pfortader, welche das venöse Blut des Darms zur Leber transportiert. Ein repräsentatives Beispiel ist in Abbildung 4.11 zu sehen.

Die meisten Berichte schreiben die Befunde einer Autoimmun-Hepatitis zu, aber in vielen dieser Fälle gibt es nur wenige oder gar keine Hinweise auf Autoantikörper, ohne welche diese Diagnose nicht haltbar ist. Beispielsweise berichten Izagirre et al. über fünf Fälle aus einem einzigen Krankenhaus [170], aber nur in einem dieser fünf Fälle fanden sie überhaupt Autoantikörper. Fimiano et al. berichten über einen Einzelfall mit sehr hohen Antikörper-Spiegeln gegen SARS-CoV-2 [172], der aber Autoantikörper lediglich gegen Thyreoglobulin aufwies. Dieses Protein kommt jedoch nur in der Schilddrüse, nicht aber in der Leber vor. Die vorläufige Diagnose der Autoren lautet Autoimmun-Hepatitis, die möglicherweise durch Medikamente ausgelöst wurde. Die aufgrund der mitgeteilten Daten wahrscheinlichste Ursache ist jedoch nicht Autoimmunität, sondern ein Immunangriff gegen das von den Leberzellen gebildete Spike-Protein. In Ermangelung gegenteiliger Beweise gehen wir davon aus, dass diese Erklärung auch für die meisten anderen Fälle von Autoantikörper-negativer Hepatitis zutrifft, und wahrscheinlich auch für viele Fälle, die nur eine geringe Bandbreite und niedrige Spiegel von Autoantikörpern aufweisen.

Efe et al. gaben einen Überblick über 87 Fälle von Hepatitis nach COVID-19-Impfung aus mehreren klinischen Zentren [173]. Von diesen Fällen wiesen 34 keine Autoantikörper auf. Der klinische Verlauf war bei diesen Fällen etwas milder als bei denen mit Anzeichen von Autoimmunität, aber ansonsten war das Spektrum der klinischen und pathologischen Befunde in beiden Gruppen ähnlich. Die Autoren konstatieren ein gutes Ansprechen auf die Kortikosteroid-Behandlung sowie gute Langzeitergebnisse; dies ist auch der allgemeine Tenor der anderen Berichte. Erwähnenswert ist, dass die meisten der von Efe et al. gemeldeten Fälle durch mRNA-Impfstoffe ausgelöst wurden, aber 230% waren doch auf den von AstraZeneca hergestellten Adenovirus-Impfstoff zurückzuführen.

Auch wenn die Diskussion über den pathogenetischen Mechanismus im Allgemeinen vage bleibt, wird in den meisten Berichten ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung eingeräumt, selbst in den Fällen, in denen Autoantikörper vorhanden sind. In einigen Fällen stützt sich diese Interpretation auf wiederkehrende Episoden von Hepatitis nach wiederholten Injektionen (siehe z.B.[166,174,175]).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die vorliegenden Fallberichte über Lebererkrankungen, die von Impfungen verursacht wurden, gut mit den oben beschriebenen

Erwartungen übereinstimmen, die sich aus dem anerkannten Wirkmechanismus der mRNA-Impfstoffe und ihrer bekannten starken Anreicherung in Leberzellen ergeben.

4.4.8. Nierenerkrankungen

Abbildung 4.6 zeigte einen Fall von IgA-Nephropathie. Dies ist eine Form der Glomerulonephritis, d.0h.einer Entzündung, die sich auf die Nierenglomeruli konzentriert und durch Autoimmunität verursacht wird. Die zweite Hauptform der Nierenentzündung ist die interstitielle Nephritis, welche das Nierengewebe außerhalb der Glomeruli betrifft. Tan et al. stellen einen Fall vor [176], der nach Injektion des Impfstoffs von AstraZeneca auftrat. Mira et al. berichteten einen weiteren Fall, der im Zusammenhang mit dem Impfstoff von Pfizer beobachtet wurde [177].

Fenoglio et al. berichteten über siebzehn durch Biopsie nachgewiesene Fälle von Glomerulonephritis, interstitieller Nephritis und anderen Formen von Nephropathie nach einer COVID-19-Impfung [178]. Dreizehn dieser Fälle traten bei Patienten auf, die einen mRNA-Impfstoff erhalten hatten. Diese Studie enthält auch Hinweise auf zahlreiche andere Fallberichte von Nierenerkrankungen. Eine Serie von sechs Fällen aus einem anderen klinischen Zentrum stammt von Schaubschlager et al. [179]. Solche großen Fallserien aus einzelnen Krankenhäusern legen die Vermutung nahe, dass Nierenerkrankungen nach einer Impfung nicht selten sind.

4.4.9. Beteiligung der Milz

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Berichts findet sich in PubMed nur ein einziger Fallbericht über einen Milzinfarkt nach einer Impfung [180], sowie mehrere Berichte über schwere hämolytische Anämie oder Thrombozytopenie, welche die Entfernung der Milz erforderlich machten, aber keine Berichte über entzündliche Erkrankungen der Milz selbst. Burkhardt und Lang haben jedoch mehrere Fälle mit einander ähnlichen und sehr auffälligen Manifestationen von Vaskulitis in der Milz gefunden. Ein solcher Fall ist in Abbildung 4.12 zu sehen. Es stellt sich daher die Frage, bei wie vielen Autopsien von Impftoten die Milz überhaupt hinreichend genau untersucht wurde.

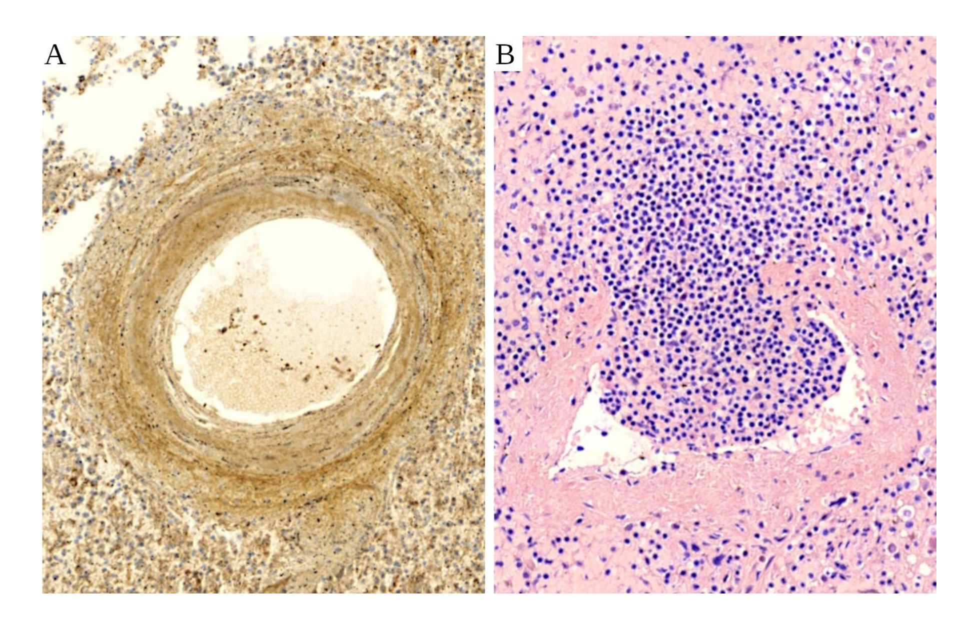


Figure 4.12: Vaskulitis in der Milz nach -Impfung. Querschnitte durch Milzarterien. **A:** Immunhistochemie für Spike-Protein. Das Signal (i.e. die braune Anfärbung) ist deutlich positiv und etwas variabel zwischen konzentrischen Schichten der Gefäßwand, welche ein „Zwiebelschalen"-Muster bilden. Eine starke Anfärbung ist auch im umgebenden lymphatischen Gewebe zu beobachten. **B:** HE-Färbung. Man sieht ein großes lymphozytäres Infiltrat, welches die Wand einer Arterie durchbrochen hat und das Lumen verlegt.

4.4.10. Hautkrankheiten

Nach der Injektion von COVID-19-mRNA-Impfstoffen wurden verschiedene Hautveränderungen berichtet. Eine umfassende Übersicht über klinische Beobachtungen, jedoch ohne histopathologische Daten, wurde von Kroumpouzos et al. vorgelegt [181]. In Studien, die histopathologische Daten einschließen, wurden mehrere Varianten von Vaskulitis festgestellt [130,182], aber auch entzündliche Infiltrationen der obersten Hautschicht, der Epidermis, sowie der Dermis, der Bindegewebsschicht der Haut [183–185].

In mehreren Berichten wurden Fälle von Pemphigoid beschrieben [181,186]. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunreaktion, die sich gegen bestimmte Proteine richtet, welche die Epidermis mit der darunterliegenden Dermis verbinden, und deren Zerstörung zu ausgedehnter Blasenbildung führt. Das Pemphigoid wird häufig durch Medikamente ausgelöst, vermutlich durch die Anlagerung reaktiver Abbauprodukte an die betreffenden Autoantigene, so wie dies zuvor im Zusammenhang mit der toxischen Hepatitis besprochen wurde (siehe Abschnitt 4.4.4.2).

Obwohl die meisten der berichteten Hauterscheinungen vorübergehend und nicht schwerwiegend waren, verdienen sie dennoch diagnostische Aufmerksamkeit. Hautbiopsien können mit minimalem Risiko und geringem Aufwand entnommen werden. Der Nachweis der

Bildung von Spike-Proteinen in solchen Proben durch Immunhistochemie und von Vaskulitis durch konventionelle Färbungen sollte die diagnostischen Überlegungen hinsichtlich anderer Organe beeinflussen, die durch den Impfstoff beeinträchtigt worden sein könnten. So ist beispielsweise die Haut in der Regel am systemischen Lupus erythematodes (SLE) beteiligt, der wiederholt nach Injektion von mRNA-Impfstoffen und auch von Adenovirus-Vektor-Impfstoffen beobachtet wurde [187–189]. SLE verursacht in der Regel Glomerulonephritis, kann aber auch viele andere Organe betreffen (siehe Abschnitt 3.4).

4.4.11. Andere Organe

Histopathologische Berichte über andere Organe als die oben genannten sind vergleichsweise selten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass diese Organe nicht häufig betroffen sein können. So berichten beispielsweise Chee et al. [190] über zwölf Fälle von Morbus Basedow, einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse, aus einer einzigen Klinik in Singapur. Alle diese Fälle traten bei Patienten auf, die einen mRNA-Impfstoff erhalten hatten. Ein Übersichtsartikel von Caron fasst eine beträchtliche Anzahl von Fallberichten über Schilddrüsenerkrankungen zusammen [93].